

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **62-174017**  
 (43)Date of publication of application : **30.07.1987**

(51)Int.CI. **A61K 31/455**  
 // **C07D211/90**

(21)Application number : **61-203231**

(22)Date of filing : **29.08.1986**

(71)Applicant : **KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD**

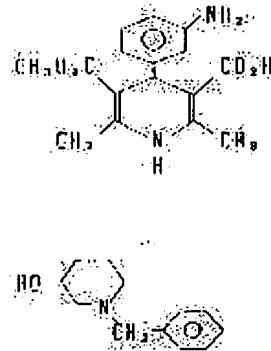
(72)Inventor : **MUTO KENJI  
 KURODA TOKUYUKI  
 KARASAWA HIROSHI  
 YAMADA KOJI  
 NAKAMIZO YOSHIHIRO**

## (54) 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

### (57)Abstract:

PURPOSE: To provide a remedy for circulatory diseases, by using a specific 1,4-dihydropyridine derivative as an active component.

CONSTITUTION: 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(1-benzyl-3-piperidyl) ester 5-methyl ester having a melting point of 197W198°C (as hydrochloride) or its salt is used as an active compound. The compound used as an active component has hypotensive action, coronary vasodilating action, peripheral vasodilating action, etc., and is useful as a circulatory drug such as hypotensor, vasodilator, etc. The objective compound can be produced by converting the compound of formula I to corresponding acid halide with a halogenation reagent and reacting the acid halide with 1-benzyl-3-judroxy-piperidine of formula II preferably at -20W+50°C.



### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭62-174017

⑫ Int.CI.<sup>4</sup>

A 61 K 31/455  
// C 07 D 211/90

識別記号

ABN

厅内整理番号

7138-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)7月30日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 1, 4-ジヒドロピリジン誘導体

⑮ 特願 昭61-203231

⑯ 出願 昭57(1982)10月15日

⑰ 特願 昭57-180616の分割

⑱ 発明者 武藤 健治 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188  
⑲ 発明者 黒田 徳幸 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1  
⑳ 発明者 唐沢 啓 静岡県駿東郡長泉町下長窪411-3  
㉑ 発明者 山田 耕二 越野市佐野1309-3  
㉒ 発明者 中溝 喜博 町田市本町田1704-22  
㉓ 出願人 協和醸酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

明細書

1. 発明の名称

1, 4-ジヒドロピリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

塩酸塩の融点が197-198℃である2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジル-3-ビペリジル)エステル-5-メチルエステルおよびその塩を有効成分とする循環器官疾患治療剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は塩酸塩の融点が196~202℃である2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジル-3-ビペリジル)エステル-5-メチルエステルおよびその塩に関する。

本化合物は血圧降下作用、冠血管拡張作用、末梢血管拡張作用などを有し、血圧降下剤、血管拡張剤などの循環器官用薬として有用な化合物である。

る。

本発明者らは、2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジル-3-ビペリジル)エステル-5-メチルエステルを包含する1, 4-ジヒドロピリジン誘導体を出願している(特願昭56-56937号(特開昭57-171968号公報))。

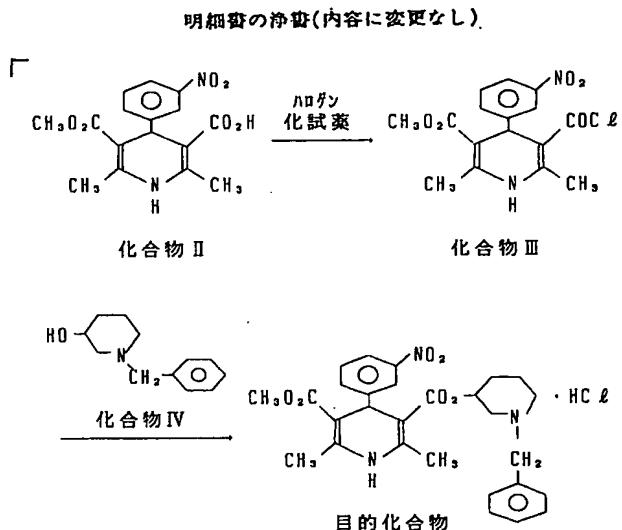
2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジル-3-ビペリジル)エステル-5-メチルエステルには2個の不斉炭素がある為、ジアステレオマーが存在する。本発明者らはこれらのジアステレオマーの分離及び薬理活性について検討した。

以下に本発明を詳細に説明する。

本化合物の製造工程の一例は次の通りである。

明細書の抄書(内容に変更なし)

素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等の非プロ



化合物Ⅲは、化合物Ⅱとハロゲン化試薬（例  
えば、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、  
オキシ塩化リン、三臭化リン等）との反応によ  
り得られる。

反応はジクロルメタン、クロロホルム、四塩  
化炭素、クロルベンゼン等のハロゲン化炭化水

トン性極性溶媒、ピリジン、トリエチルアミン等  
のアミン類の存在下または非存在下に行われるが、  
特に、好ましくは塩化チオニルをハロゲン化試薬  
として用い、N,N-ジメチルホルムアミドまたは  
ヘキサメチルホスホリックトリアミドの存在下、  
上記の溶媒を併用または併用せずして行われる。

カルボン酸と塩化チオニルのモル比は1.0:0.  
8~1.0:2.0の範囲、好ましくは1.0:0.9~  
1.0:1.2である。

塩化チオニルとN,N-ジメチルホルムアミド  
またはヘキサメチルホスホリックトリアミドのモ  
ル比は1:1~1:100、好ましくは1:5~  
1:50である。

反応は-70℃~100℃、好ましくは-20  
℃~50℃の温度で行われる。

次いで、得られた化合物Ⅲ（単離しなくともよ  
い）と化合物Ⅳとを反応させることにより目的化  
合物が得られる。溶媒としては、化合物Ⅱから化  
合物Ⅲを製造する際に使用された溶媒が用いられ  
る。

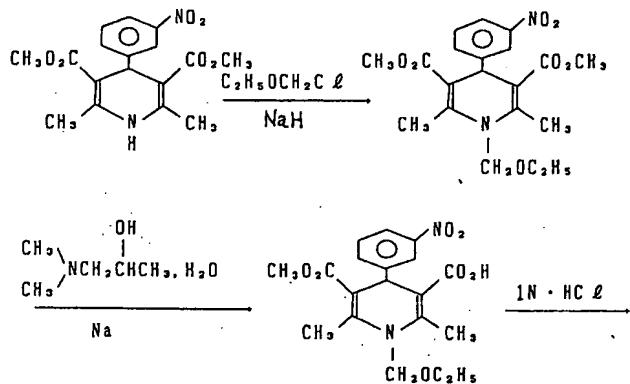
反応は、化合物Ⅱと化合物Ⅳとのモル比1.0:  
0.8~1.0:2.0好ましくは1.0:0.9~1.0:  
1.2の範囲で、-70℃~100℃好ましくは-  
20℃~50℃の温度で行われる。

反応液中には、2,6-ジメチル-4-(3-ニ  
トロフェニル)-1,4-ジヒトロピリジン-3,  
5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジル-3-ビ  
ペリジル)エステル-5-メチルエステルの融点  
196~202℃の化合物（ $\alpha$ 体）と融点236  
~242℃の化合物（ $\beta$ 体）との混合物が存在す  
るので、目的化合物である $\alpha$ 体を単離するのには  
次の如く行なう。

反応液を抽出、濃縮等の通常の操作の後、適当  
な單一または混合溶媒から分別結晶を行えば $\alpha$ 体  
が晶出し、 $\beta$ 体は溶液中に残る。

分別結晶に適当な單一または混合溶媒としては、  
エタノール、クロロホルム、エタノール-アセト  
ン、クロロホルム-アセトン、クロロホルム-エ  
ーテル、クロロホルム-酢酸エチル等があげられ、  
特にエタノール-アセトン、クロロホルム-アセ

「トンの混合溶媒が好ましい。尚出発原料である化合物Ⅱは文献既知 [T. Shibanuma et al., Chem. Pharm. Bull., 28, 2809 (1980)] の化合物であり、次に示す反応式によって得られる。



本化合物の塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、りん酸塩、硫酸塩などの無機酸塩、堿酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩などの有機酸塩があげられる。

次に本化合物の血圧降下作用を説明する。

#### 試験方法

雑種成犬 (8 - 15 kg) をペントバルビタール・ナトリウム 30 mg/kg の静脈内投与により麻酔した。左大脳動脈にカニューレを挿入し、圧力トランジューサー (日本光電) により、血圧を測定してポリグラフに記録した。

薬物は、ポリエチレン glycole 400 に溶解して、体重 1 kgあたり、0.1 ml を上腕静脈より投与した。

その結果を第 1 表に示す。

第 1 表

化合物	投与量 (μg/kg)	動物数	投与前血圧 (mmHg)	投与前血圧 - 投与後血圧 (mmHg)								
				0.5 分	1 分	3 分	10 分	30 分	60 分			
α 体	1.0	5	吸縮期 血圧	151.0 ± 3.7	2 ± 2	8 ± 2	12 ± 3	2 ± 3	4 ± 3	8 ± 4	13 ± 5	
			拡張期 血圧	94.3 ± 2.5	4 ± 1	14 ± 5	30 ± 7	24 ± 7	28 ± 8	28 ± 9	30 ± 8	
β 体	1.0	3	吸縮期 血圧	147	± 2.0	3 ± 1	4 ± 1	3 ± 2	1 ± 2	- 2 ± 1	-	-
			拡張期 血圧	103	± 1.8	2 ± 2	3 ± 2	2 ± 1	0 ± 1	- 1 ± 2	-	-
* α β 体	1.0	5	吸縮期 血圧	153.6 ± 4.0	2 ± 1	3 ± 1	5 ± 2	4 ± 2	4 ± 3	3 ± 2	2 ± 2	
			拡張期 血圧	96.2 ± 2.3	2 ± 2	5 ± 2	15 ± 4	13 ± 4	15 ± 4	14 ± 5	13 ± 5	

\*特開昭56-56937号(特開昭57-171968号公報)の実施例4に記載されている2',6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-,5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジル-3-ビペリジル)エステル-5-メチルエステル塩酸塩のジアステロマー化合物

第1表に示したように $\alpha$ 体は投与後1分から明らかな血圧降下作用を発現し、90分以上持続した。

#### 試験方法

雑犬(9-18kg)をチオベンタール・ナトリウム麻酔下左腎動脈を狭窄し、腎性高血圧犬を作成した。左頸動脈から下行動脈内に挿入したポリエチレンカニューレ(頸背部に固定)を介し、無麻酔下、血圧変化を観血的に測定した。薬物は、0.3%カルボキシメチルセルロースに懸濁したものを体重1kgあたり0.5ml、経口投与用チューブを用いて経口投与した。

その結果を第2表に示す

第2表				
時間 (hr)	投与量 (mg/kg)	動物数	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
0	0.1	4	174.5 ± 8.4	100.0 ± 3.1
0.5			175.0 ± 8.5	96.0 ± 2.5
1			162.8 ± 7.0	88.5 ± 4.6
2			166.0 ± 6.5	91.5 ± 3.4
3			169.8 ± 7.7	94.8 ± 3.1
4			170.3 ± 7.1	96.8 ± 3.5
5			168.8 ± 6.6	97.5 ± 3.8
6			166.3 ± 7.1	98.3 ± 3.8
7			172.3 ± 6.5	99.0 ± 4.7
0	0.3	5	173.4 ± 8.1	99.6 ± 6.8
0.5			162.0 ± 13.2	87.0 ± 8.8
1			138.6 ± 15.6	76.0 ± 11.3
2			137.2 ± 13.8	74.6 ± 11.5
3			138.8 ± 10.2	78.6 ± 8.6
4			136.0 ± 10.7	79.0 ± 7.6
5			141.4 ± 10.7	80.8 ± 7.5
6			145.4 ± 9.2	83.0 ± 7.7
7			147.2 ± 9.3	86.2 ± 7.7
0	1	5	160.6 ± 5.9	96.8 ± 5.6
0.5			139.0 ± 14.9	76.8 ± 10.5
1			128.4 ± 11.3	62.6 ± 9.8
2			120.4 ± 8.0	58.6 ± 7.7
3			123.4 ± 7.1	63.6 ± 9.3
4			125.4 ± 8.2	63.6 ± 9.9
5			129.0 ± 7.7	64.8 ± 9.7
6			129.6 ± 9.1	70.6 ± 10.4
7			135.8 ± 8.9	73.2 ± 10.6

注) 使用薬物: $\alpha$ 体

本発明化合物は、その薬理作用にかんがみて、投与目的に対する各種の製薬形態で使用可能であり、特に、錠剤、散剤などの経口服用形態として用いるのが好ましい。

錠剤の場合は一錠中に本発明化合物を5~30%(*w/w*)含有せしめればよい。その他の成分(担体)としては通常用いられる賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、剤皮剤等が用いられる。

賦形剤としてはブドウ糖、乳糖等、崩壊剤としてはデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルシウム等、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、タルク等、結合剤としては单シロップ、ポリビニルアルコール、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース等、剤皮剤としては分散剤と可塑剤があげられるが、分散剤としてはメチルセルロース、エチルセルロース等、可塑剤としてはグリセリン、ポリエチレングリコール等が用いられる。また結晶セルロースは崩壊、結合および賦形剤としての性質をすべて有するものとして使用される。

散剤の場合は本発明化合物を1~20%(*w/w*)含有せしめればよい。担体としてはブドウ糖、乳糖等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤等が用いられる。本発明化合物( $\alpha$ 体)の雄ラット経口投与におけるLD<sub>50</sub>は127mg/kgである。投与量は成人(約60kg)1日あたり1~100mgの範囲が好ましい。

#### 実施例1

2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノメチルエステル10.00gをジクロルメタンとN, N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒(4:1*v/v*)70mlに懸濁し、氷冷下に塩化チオニル2.43mlを加えた。1時間氷冷攪拌後、1-ベンジル-3-ヒドロキシビペリジン6.33gを加え、さらに氷冷攪拌した。2.5時間反応後、該反応液を水100ml、次いで食塩水100mlで洗浄し、ジクロルメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。その後、該濃縮液にアセトン100mlとエタノール8mlを加え

# BEST AVAILABLE COPY

特開昭62-174017(5)

て、黄色の 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジル-3-ビペリジル)エステル-5-メチルエステル塩酸塩( $\alpha$ 体)7.57gを得た。融点197-198℃(エタノール)。

またその結晶母液から $\beta$ 体5.21gを得た。  
融点239-240℃(エタノール-メタノール)  
 $\alpha$ 体の物性値を以下に示す。

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1680, 1525,  
1345

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.3-2.2 (4H, broad)、2.33 (6H, s)、2.7-3.4 (4H, broad)、3.57 (3H, s)、4.40 (2H, s)、4.98 (1H, s)、5.20 (1H, broad)、7.3-8.2 (9H, m)、9.47 (1H, broad)

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>C<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として) :

C H N

実測値 (%) 62.16 6.01 7.76

計算値 (%) 62.04 5.96 7.75

特許出願人 (102) 協和醸酵工業株式会社

代表者 加藤幹夫



## 手続補正書(方式)

昭和62年2月6日

特許庁長官殿



### 1. 事件の表示

昭和61年特許願第203231号

### 2. 発明の名称

1, 4-ジヒドロピリジン誘導体

### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区大手町一丁目6番1号

名称 (102) 協和醸酵工業株式会社

(TBL : 03-282-0036)

代表者 加藤幹夫



### 4. 補正命令の日付

昭和62年1月7日(発送日: 62年1月17日)

### 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

